

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

N°

866.

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri-Joseph CUFFAUT

Né le 14 avril 1921 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 12 SEP 1949 1949

L'anémie macrocytaire de nutrition

Président : Monsieur le Professeur LAVIER,

IMPRIMERIE ANDRÉ TOURNON ET C^{ie}
20, RUE DELAMBRE
PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1949

THÈSE

N°

Nom du Candidat : **CUFFAUT**.

Prénom : **Henri-Joseph**.

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1949

1

3

CUFFAUT (Henri-Joseph).
— L'Anémie macrocytaire de nutrition. — Paris, Imprimerie André Tournon et Cie, 1949, in-8°, 40 pages.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1949, n°)

CUFFAUT (Henri-Joseph).
— L'Anémie macrocytaire de nutrition. — Paris, Imprimerie André Tournon et Cie, 1949, in-8°, 40 pages.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1949, n°)

2

4

CUFFAUT (Henri-Joseph).
— L'Anémie macrocytaire de nutrition. — Paris, Imprimerie André Tournon et Cie, 1949, in-8°, 40 pages.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1949, n°)

CUFFAUT (Henri-Joseph).
— L'Anémie macrocytaire de nutrition. — Paris, Imprimerie André Tournon et Cie, 1949, in-8°, 40 pages.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1949, n°)

IMPRIMERIE ANDRÉ TOURNON ET C^{ie}
20, RUE DELAMBRE
PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : CUFFAUT.

Prénom : Henri-Joseph.

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

CUFFAUT (Henri-Joseph).
— L'Anémie macrocytaire de
nutrition. — Paris, Imprimerie
André Tournon et Cie, 1949.
in-8°, 40 pages.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1949.
no

CUFFAUT (Henri-Joseph).
— L'Anémie macrocytaire de
nutrition. — Paris, Imprimerie
André Tournon et Cie, 1949.
in-8°, 40 pages.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1949.
no

2

CUFFAUT (Henri-Joseph).
— L'Anémie macrocytaire de
nutrition. — Paris, Imprimerie
André Tournon et Cie, 1949.
in-8°, 40 pages.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1949.
no

CUFFAUT (Henri-Joseph).
— L'Anémie macrocytaire de
nutrition. — Paris, Imprimerie
André Tournon et Cie, 1949.
in-8°, 40 pages.
(Th. méd. (Et.), Paris, 1949.
no

4

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri-Joseph CUFFAUT

Né le 14 avril 1921 à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le **1949**

L'anémie macrocytaire de nutrition

Président : Monsieur le Professeur LAVIER,

IMPRIMERIE ANDRÉ TOURNON ET C^{ie}
20, RUE DELAMBRE
PARIS

DOYENS HONORAIRES :
MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

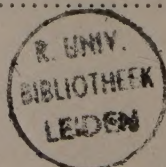
MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Laiguel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER (E.).
Anatomie pathologique	LEROUX (R.).
Bactériologie	GASTINEL (P.).
Biologie médicale	VERNE (J.).
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.).
Carcinologie	OBERLING (C.).
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.).
	BROCQ (P.).
Cliniques chirurgicales { Hôtel-Dieu	CADENAT (F.).
	SAINT-ANTOINE
	SALPÊTRIÈRE
	COCHIN
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MONDOR (H.).
Clinique de cardiologie	QUÉNU (J.).
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MERLE D'AUBIGNÉ (R.).
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	DONZELOT (E.).
Clinique de la tuberculose	FÈVRE (M.).
Clinique de neuro-chirurgie	MONOD (R.).
Clinique de puériculture	BERNARD (E.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETIT-DUTAILLIS (D.).
Clinique des maladies du sang	LELONG (M.).
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT (H.).
Clinique des maladies des enfants	CHEVALLIER (P.).
Clinique des maladies infectieuses	ALAJOUANINE (T.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DEBRÉ (R.).
Clinique gynécologique	MOLLARET (F.).
	DELAY (J.).
	MOCQUOT (P.).
Cliniques médicales { Hôtel-Dieu	BÉNARD (H.).
	BICHAT
	COCHIN
	PITIÉ
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	LIAN (C.).
Clinique médicale propédeutique	JUSTIN BESANÇON (L.).
	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.).
Cliniques obstétricales { Tarnier	LANTUEJOUL (P.).
	BAUDELOEQUE
	PORT-ROYAL
Clinique ophtalmologique	LÉVY-SOLAL (E.).
Clinique oto-rhino-laryngologique	PORTES (L.).
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	VELTER (E.).
Clinique psychiatrique infantile	LEMAITRE (F.).
Clinique rhumatologique	RICHT (C.).
Clinique stomatologique	HEUYER (C.).
Clinique thérapeutique chirurgicale	COSTE (F.).
Clinique thérapeutique médicale	DECHAUME (M.).
Clinique urologique	SÉNÈQUE (J.).
	CHABROL (E.).
	FEY (B.).



Embryologie	GIROUD (A.).
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY (M.).
Histologie	CHAMPY (C.).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.).
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.).
Médecine du Travail	DESOILLE (H.).
Médecine légale.....	PIÉDELIÈVRE (R.).
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	GAILLIARD (H.).
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART
	D'ALLAINES (F.).
Pathologie exotique	LAVIER (G.).
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.).
Pathologie médicale	MOREAU (R.).
Pathologie et thérapeutique générales.....	DE GENNES (L.).
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.).
Physiologie	BINET (L.).
Physique médicale	STROHL (A.).
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.).
Thérapeutique	TURPIN (R.).

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER (J.-C.).	Ophtalmologie	OFFRET (G.).
	Pr. s. ch.		DESIGNES (P.).
	DEBEYRE (J.).	Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN (E.).
	DELMAS (A.).		Pr. s. ch.
Anatomie	GAUTHIER-	Parasitologie	MADURO (R.).
	VILLARS.		BRUMPT (L.).
	(Mlle) P. Pr. s. ch.	Parasitologie coloniale	CHABAUD
pathologique	BUSSE (F.).		ABOULKER (P.).
Bactériologie	FASQUELLE (R.).		BAUMANN (J.).
	NEVOT (A.).		GOSSET (J.).
Biologie médicale ...	BOURLIÈRE (F.).		HUGUIER (J.).
	ETTORI (J.).		LAURENCE (G.).
Chimie médicale	Pr. s. ch.	Pathologie	LEGER (L.).
	JAYLE (M.-F.).		chirurgicale ...
	Pr. s. ch.		OLIVIER (Cl.).
	SCHAPIRA (G.).		PADOVANI (P.).
Dermato-Syphiligraph.	DEGOS (R.).		POILLEUX (M.).
	BULLIARD (H.).		ROUX (M.).
Histologie.....	Pr. s. ch.	Pathologie expériment.	RUDLER (J.-C.).
	COUJARD (R.).		VERNE (J.-M.).
	DESCLAUX (P.).		MERKLEN (P.).
Hydrologie	DEBRAY (C.).		BERNARD (J.).
	BOYER (J.).		BOUDIN (G.).
Hygiène	DEPARIS (M.).		CASTAIGNE (P.).
	DEROBER (L.).		CONTE (M.).
Médecine légale	GAULTIER (J.).		DECOURT (J.).
	N...		DOMART (A.).
Neurochirurgie	SEZE (S. de)	Pathologie	DREYFUS (G.).
	SEZE (S. de)		FAUVERT (R.).
Obstétrique			HAMBURGER (J.).
			KOURILSKY (R.).
			LAMY (M.).
			MAURIC (G.).
			MILLIEZ (P.).
			PERRAULT (M.).

	MM.		MM.
Pathologie médicale..	{ RAMBERT (P.).	Physique médicale ..	{ DOGNON (A.).
	{ THIEFFRY St.).		{ Pr. s. ch.
	{ TURIAF (J.).		{ DJOURNO (A.).
Pédiatrie	{ LAPLANE (R.).		{ GOUGEROT (L.).
	{ MARIE (J.).	Psychiatrie.....	{ BARUK (H.).
	{ LÉVY (Mlle J.).	Psychiatrie infantile ..	{ MICHAUX (L.).
Pharmacologie.....	{ Pr. s. ch.	Stomatologie	{ CHAPOT (Mme A.).
	{ CHEYMOL (J.-H.).	Thérapeutique	{ BROUET
Physiologie	{ BARGETON (D.).		{ chargé de l'enseign.
	{ PARROT (J.-L.).	Urologie	{ KUSS (R.).

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM. BASSET (A.) (Pathologie chirurgicale), BRINDEAU (A.) (Obstétrique),
GATELLIER (J.) (Clinique chirurgicale), LE LORIER (V.) (Obstétrique),
VAUDESCAL (R.) (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.).	Clinique médicale ...	{ LENÈGRE (J.).
	{ FUNCK-		{ MARCHAL (G.).
	{ BRENTANO (P.).		{ MOUQUIN (M.).
	{ MÉNÈGAUX (G.).		{ SOULIÉ (E.).
	{ PATEL (J.).		{ DIGONNET (L.).
	{ SICARD (A.).	Clinique obstétricale ..	{ ECALLE (G.).
	{ BOULIN (R.).		{ LACOMME (M.).
	{ BROUET (G.).		{ SUREAU (M.).
Clinique médicale ...	{ CACHERA (R.).	Ophtalmologie	{ RENARD (G.).
	{ DELARUE (A.).	Oto-rhino-laryngologie	{ AUBIN (A.).
	{ GARCIN (J.).	Clinique urologique ..	{ COUVELAIRE (R.).
	{ HAGUENAU (M.).		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.).
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.).

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.).
Bibliothécaires { Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LAVIER

Secrétaire Général de l'Institut de Médecine Tropicale
de la Faculté de Médecine de Paris

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,
m'a aidé de ses conseils et m'a fait le très
grand honneur de la présider.
Hommages respectueux.*

AUX MEMBRES DE L'INSTITUT DE MÉDECINE TROPICALE

Dont l'enseignement me fut très précieux.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Qui m'ont permis de poursuivre mes
études.*

A MA FEMME

Qui facilita ma tâche.

L'anémie macrocytaire de nutrition

INTRODUCTION

Je remercie infiniment M. le Professeur Lavier de son aimable obligeance pour le choix du sujet traité ainsi que de ses conseils.

Il nous a paru intéressant d'essayer de grouper nos diverses connaissances sur l'anémie macrocytaire de nutrition.

Nous avons essayé de réunir un ensemble de renseignements étiologiques, cliniques et thérapeutiques, cherchant les plus récents dans la mesure où nous avons pu nous les procurer.

Le sujet présente de nombreux points intéressants.

Tout d'abord, la maladie a une grande extension géographique. Elle s'étend au monde entier.

Seules les circonstances étiologiques la rendent beaucoup plus fréquente dans les territoires exotiques que sous nos latitudes. Mais que celles-ci se trouvent réunies sous nos climats et il est probable que nous verrions apparaître des cas autochtones assez nombreux.

L'exemple nous en est donné par la Macédoine où les conditions favorables s'étant trouvées réunies, de nombreux cas se produisirent.

Il est probable, que mieux connue dans ces symptômes d'une part, et d'autre part sa connaissance clinique acquise par un plus grand nombre de médecins, elle sera signalée dans les territoires de l'Union Française avec une plus grande fréquence.

Etant donné que les colonies étrangères enclavées dans notre Afrique noire, ainsi que divers territoires asiatiques connaissent cette affection.

Le tableau clinique de cette maladie est assez différent suivant les divers auteurs et bien qu'ayant affaire à une anémie, nous devons nous appuyer sur d'autres signes que les signes hématologiques, pour en faire le diagnostic positif, car il est difficile, sinon impossible d'isoler par la formule sanguine l'anémie macrocytaire de nutrition des autres anémies macrocytaires : anémie de Biermer, et anémie de la sprue.

Nous choisirons comme signes cliniques les plus typiques de la maladie, ceux sur la présence et la réalité desquels la grande majorité des auteurs sont d'accord.

Nous nous référons à l'autorité de cette anémie

Nous passons par un auteur,

points litigieux à ce de cet auteur sur

signalées une fois r la suite et, surtout,

quand elles ne semblent pas offrir un intérêt clinique étiologique ou thérapeutique évident.

Nous nous étendrons en passant sur les deux anémies macrocytaires voisines : anémie pernicieuse et anémie de la sprue, car il est nécessaire de l'en distinguer soigneusement pour le diagnostic différentiel.

De plus, il est très intéressant de considérer la pathogénie de chacune des trois affections dont les aspects cliniques sont si remarquablement proches les uns des autres, si bien que la pathogénie de l'une peut éclairer celle de l'autre.

Mais, disons-le tout de suite, nous en sommes trop souvent réduits aux simples hypothèses. Cette philosophie de la maladie offre cependant un grand intérêt par l'importance qu'elle fait jouer aux diastases et aux facteurs vitaminiques dont nous n'avons pas fini d'entrevoir l'extrême richesse et l'extrême complexité dans les phénomènes biologiques normaux ou pathologiques.

La thérapeutique, heureusement, nous apporte plus de satisfactions immédiates. Une fois de plus nous pouvons plus que nous ne savons et celle-ci par ses résultats jette quelque lumière sur la pathogénie de la maladie.

Mais la satisfaction intellectuelle du problème résolu, la beauté des mécanismes naturels qui entrent en jeu ne peuvent nous faire oublier que le rôle du médecin est d'abord de guérir le malade. Pour cela il est nécessaire de poser un bon diagnostic et une bonne thérapeutique, ce qui pourra nous consoler un peu de l'absence d'une pathogénie exacte, puisque le problème thérapeutique est en partie résolu.

HISTORIQUE

L'anémie appelée depuis anémie macrocytaire de nutrition a d'abord été décrite aux Indes sous le nom d'anémie pernicieuse de la grossesse. (BALFOUR et Mac SWEENEY, 1927 ; WILLS et MÉLITA, 1930.)

Ces derniers la distinguent des cas d'anémie pernicieuse de grossesse des pays tempérés en raison de la clinique et de la fréquence de l'anémie en pays tropicaux.

Leur étude de 1930 se limite aux cas indous. Ils en recherchent l'étiologie, rejettent l'origine infectieuse faute de preuves. Dès ce moment, l'idée d'une carence se fait jour. Ils supposent une carence en une vitamine déjà connue, vitamine C ou vitamine A ; remarquant toutefois qu'il n'y aurait pas carence absolue de cette dernière, la xérophthalmie étant absente.

GIGLIOLI, dans son rapport de 1934, attire l'attention des autorités sur la grande fréquence de l'anémie aux Indes Occidentales et en Guyane Anglaise, signalant des cas chez les enfants.

C'est alors que paraissent des articles en plus grand nombre. Les auteurs cherchent à contrôler l'autonomie de cette maladie signalée dans les régions les plus diverses. Tous retrouvent la parenté d'aspect de cette anémie avec l'anémie de Biermer et cherchent des signes hématologiques distinctifs. Tous notent le caractère particulier de l'alimentation des malades et s'orientent vers une carence en un facteur inconnu apporté habituellement par un régime bien équilibré.

On l'appelle alors anémie macrocytaire tropicale de nutrition.

Hamilton FAIRLEY, en 1938, cette fois-ci en Europe, en Macédoine, montre de nombreux cas d'anémie répondant à la description de l'anémie tropicale qui perd alors son qualificatif pour se nommer simplement anémie macrocytaire de nutrition.

TROWELL, en 1943, signale au passage des cas d'anémie dimorphe associant deux carences : carence en facteur inconnu et carence en fer.

Les articles postérieurs s'intéressent plus particulièrement aux agents thérapeutiques, effets de l'acide folique et de la thymine et à la pathogénie de cette maladie.

Tout récemment, en 1948, l'isolement d'un principe antipernicieux extrêmement actif : la vitamine B12, vient enrichir notre arsenal thérapeutique et ajouter un nouvel élément pour la compréhension de la pathogénie.

EXTENSION GÉOGRAPHIQUE DE L'ANÉMIE MACROCYTAIRE DE NUTRITION

Elle fut i
sont très fav
Assam, à Bom

ditions alimentaires
ale, à Calcutta, en

Aux Antilles et en Guyane Britannique (GIGLIOLI, 1934) ; à Puerto Rico, 1938 ; aux Bahamas (Rodriguez MOLINA ; à Birmingham, dans l'Alabama ; aux U.S.A. (MOORE et VILTER) ; en Macédoine, 1938 (H. FAIRLEY).

En Moyen-Orient : Perse et Irac (SINGH B., 1945), puis en Afrique. Dans l'Est Africain : Kénia ; en Ouganda (TROWELL), 1940. Dans l'Ouest : Côte de l'Or (Béatrice RUSSEL), 1941. En Afrique du Sud. En Chine. En Nouvelle-Guinée (GIBLIN, 1944). En Malaisie.

Un cas « d'anémie de Wills » a été signalé en France (Jean BERNARD et CHEVALLIER, 1947), en Algérie (BENHAMOU).

Son territoire s'étend probablement partout où le caractère défectueux de l'alimentation permet son apparition.

POPULATIONS TOUCHÉES

Du fait de son étiologie les populations indigènes des pays tropicaux seront particulièrement atteints.

Les habitants les plus pauvres des villes indoues (MUDALLAR) qu'ils fussent parsis, musulmans, chrétiens de Goa ou indouistes, les troupes indiennes en service actif (MARRIOT) ou les prisonniers de guerre rapatriés.

Les travailleurs antillais d'Amérique Centrale. Il n'y a aucune distinction raciale. Nous la trouvons également chez les réfugiés paysans de Macédoine.

Les femmes enceintes sont particulièrement aptes à développer cette maladie. NAPIER, en 1941, à Calcutta, trouva que lorsqu'une femme enceinte souffrait de cette anémie il y avait une corrélation significative entre une anémie sévère et la pauvreté, mais que la corrélation entre macrocytaire et pauvreté, bien que suggestive, n'est pas statistiquement prouvée.

Mais les individus des deux sexes peuvent être touchés. L'âge du malade varie des dernières années de l'adolescence à un âge relativement avancé. Aux Indes, WILLS n'a jamais vu un cas chez un jeune enfant, mais GIGLIOLI, en 1934, rapporte 6 cas sur 51 au-dessous de 12 ans, le plus jeune étant âgé de 11 mois.

L'ALIMENTATION

Le caractère particulier de l'alimentation présente un grand intérêt pour l'étiologie de la maladie.

FAIRLEY nous donne un tableau assez détaillé du régime suivi par ses malades de Macédoine, antérieurement à leur affection.

La viande n'était consommée qu'une fois par semaine ou une fois par mois et même moins souvent encore.

Certains ne mangeaient de la viande que lorsqu'un animal de ferme était malade ou un sanglier tué.

Le beurre, les œufs, les volailles étaient trop coûteux et destinés à être revendus au marché.

Le lait est réservé aux enfants et aux malades principalement. Cependant on consomme quelques fromages et du yaourt.

Pain, olives, haricots, tomates sont largement utilisés.

L'olive et son huile constituent la principale source de lipides. On consomme la farine de blé peu blutée, parfois du riz blanc, des macaronis.

Les légumes sont un élément important du régime. Lentilles, pois écossés, ail, aubergine, choux, potiron, laitue, pissenlits (ceux-ci donnent le fer). L'anémie fériprive est rare.

Fruits : poires, melons, figues, raisins.

Un sirop de raisin remplace le sucre dans les régions pauvres.

FAIRLEY conclut que la valeur calorique du régime est convenable, mais pauvre en graisse et en protéines animales. C'était une habitude de se renseigner sur le régime des malades anémiques entrant à l'hôpital.

Pour TAYLOR et CHUTTANI, en 1945, sur une population indienne de 17.000 mangeurs de viande et de 1.200 végétariens, sur 1.000 personnes admises, 50 cas d'anémie au total, le taux d'admission était vingt-deux fois plus grand chez les végétariens que chez les mangeurs de viande, aucun cas d'anémie macrocytaire chez les carnivores, chez eux, l'anémie était moyenne et hypochrome, au contraire, vingt-deux cas chez les végétariens d'anémies macrocytaires graves.

NAPIER, à Calcutta, trouve que la plus grande fréquence chez les femmes enceintes se trouve dans la seconde partie de l'année, période très chaude et de mousson où moins de légumes frais et de poissons crus sont consommés.

INFLUENCE DES SAISONS

Aux Indes, les coutumes de mariage peuvent jouer dans la fréquence des cas, car elles donnent naissance à une variation saisonnière du nombre des femmes enceintes de la communauté et ainsi, dans le nombre des cas d'anémie macrocytaire. HARE, 1946, rapporte que le maximum des cas d'anémie comprenant l'anémie macrocytaire se trouve dans le troisième trimestre de l'année qui est la saison des pluies dans le pays. A ce moment, les légumes verts frais ne sont pas disponibles et le riz pilé de la mousson est remplacé par le riz moulu. NAPIER remarque que par son influence sur le régime (poissons crus et légumes frais), la période très chaude de la mousson accroît le nombre des cas.

Sur la Côte de l'Or, les cas d'anémies apparaissent surtout dans le dernier trimestre de l'année. (Béatrice RUSSEL, 1941.)

CLINIQUE

Début. — Il est extrêmement difficile de déterminer le début de la maladie qui est progressif. Il est probable de constater que les malades atteints d'anémie extrême d'anémie. Quelques-uns de globules rouges égal à 500.000 rd. Sur ce début

ÉTAT

Cette anémie comporte comme telle tous les signes fonctionnels et physiques d'une anémie :

Lassitude ;

Faiblesse ;

Vertiges ;

Dyspnée d'effort ;

Battements dans la tête et le cou ;

Douleurs musculaires ;

Douleurs dorsales. (Hamilton FAIRLEY) ;

Un peu d'œdème est commun comme dans toutes les anémies sévères ;

Œdème du pied, de la cheville ;

Bouffissure de la face (WILLS et MÉLITA, Béatrice RUSSEL, 1941).

Il est quelquefois extrême à l'occasion d'un béri-béri ou d'un œdème de famine associé.

Ce ne serait pas toujours un œdème d'origine cardiaque, car dans de nombreux cas, les signes pouvant être attribués à une décompensation cardiaque sont absents.

Ascite. — On peut également trouver une ascite.

CORPULENCE

Amaigrissement. — Dans l'anémie macrocytaire de nutrition non hémolytique, le malade est habituellement amaigri, on note une fonte de l'ensemble des tissus adipeux. C'est un bon signe distinctif avec l'anémie de Biermer.

Cependant, en Guyane anglaise, en Macédoine et à Calcutta, toutes ces contrées où l'anémie survient dans une population qui a un taux élevé de paludisme, l'amaigrissement n'est pas un signe remarquable. (WILLS.)

Dans les cas macédoniens d'anémie macrocytaire hémolytique, FAIRLEY rapporte que les malades dont la ration était suffisante, seulement mal équilibrée, de ce fait, ne présentait pas d'amaigrissement.

PEAU ET MUQUEUSES

Pour autant qu'une peau colorée permette de juger, le malade n'est pas ictérique, il a les conjonctives claires ; à Bombay, où l'anémie de nutrition est extrêmement commune, un cas occasionnel peut être franchement ictérique, mais presque toujours on le retrouve associé à la syphilis (WILLS, 1948.)

Cet auteur distingue cependant les cas d'anémie macrocytaire de nutrition de type hémolytique, où cet ictère peut se trouver.

Dans cette catégorie, se trouvent les cas de FAIRLEY, en Macédoine, et ceux de GIGLIOLI, en Guyane anglaise et aux Antilles, où ces auteurs trouvent un teint terreux, jaunâtre, brun jaune ou citron, ou des muqueuses blanches subictériques ou jaunes.

PURPURA

Chez 25 % des malades macédoniens, la lésion la plus commune était une éruption pétéchiale sur la peau des membres et du tronc, accompagnée de gingivorrhagie, d'épistaxis et d'hémorragie rétinienne, conséquence de la chute du nombre des plaquettes, aux environs de 50.000.

SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

On note :

Des palpitations ;

Vertiges ;

Syncopes ;

Œdème - ascite ;

Des souffles anémiques ;

Le cœur est quelquefois dilaté et les battements de la pointe occasionnellement déplacés en haut et en dehors ; turgescence des jugulaires qui sont battantes ;

Foie congestionné et douloureux ;

Râles à la base des poumons ;

Le pouls est souvent assez rapide, spécialement après un exercice, même léger.

Les tensions maxima et minima sont bonnes, d'une manière assez inattendue.

Toutefois, dans la phase terminale et dans les cas graves, on note une hypotension.

La mort survient dans le collapsus.

TROUBLES DIGESTIFS

Cavité buccale. — On trouve des ulcérations de la langue et de la bouche, mais ceci est inconstant. CLARKE (1941), dans un cas très grave, terminé par la mort, note un suintement fétide et brun de la bouche.

Estomac.

Dyspepsie ;

Anorexie ;

Un malaise épigastrique avec flatulence après les repas n'est pas rare.

On note parfois des vomissements.

Suc gastrique. — Fait important, le suc gastrique est le plus souvent tout à fait normal et la sécrétion répond très bien à l'histamine ; cependant, parfois, il y a hypo ou hyperchlorhydrie.

Diarrhée.

Dans certaines années, à Bombay, ce n'était pas une complication fréquente, bien que des cas sévères d'anémie de nutrition se produisirent.

Dans d'autres années, cette diarrhée a été notée souvent associée à une température d'allure typhique ou à une telle quelle conduisit à l'isolement du ~~malade~~ ^{malade}

Aucun germe
et le syndrome
(1980).

selles du malade
e levure (WILLS,

Au rapatriement d'Indous, prisonniers de guerre, où il y eut une grande fréquence d'anémie macrocytaire de nutrition, on ne se plaignait que rarement de diarrhée. Elle était présente dans 5 % des cas seulement qui demandèrent un traitement hospitalier. (WILLS.)

Pour GIGLIOLI (1934) et WILLS et MÉLITA (1930), les selles étaient bilieuses, jaunes ou vert sombre. Biliieuses également dans les cas de FAIRLEY, en 1938.

A l'analyse, les globules de graisse, les plaques savonneuses et les cristaux étaient rarement vus.

Métabolisme des glucides. — La courbe d'hyperglycémie provoquée est normale, il n'y a pas de trouble de ce métabolisme.

Température.

La fièvre peut être notée à un moment quelconque de l'affection, parfois au début, dans les deux premiers jours. (FAIRLEY, 1934.) GIBLIN, dans les cas de Nouvelle-Guinée, note un début relativement aigu avec fièvre, de même WILLS, à Bombay. Cf. précédent.

Pour FAIRLEY, en Macédoine, si le malade présentait de la fièvre, cela était dû à une complication intercurrente. Cependant, tous étaient atteints d'un paludisme chronique mais, fait étonnant, la fièvre produite par celui-ci était rare. La température ne répondait que rarement à la quinine ou à l'atébriane et on ne trouvait qu'exceptionnellement des parasites dans le sang.

Système nerveux.

Les lésions nerveuses, autres que quelques signes de névrites, sont absentes. Peu de signes encore que les douleurs semblent d'origine musculaires. Les réflexes sont normaux. Aucune atteinte des faisceaux pyramidaux, c'est là une grande différence avec l'anémie de Biermer.

Les reins.

La fonction rénale apparaît généralement comme satisfaisante. Si parfois l'urée est augmentée, cela paraît dû à une hémolyse concomitante.

Dans 36 cas seulement sur 50, WILLS trouve de l'urobiline ou de l'urobilinogène en excès dans les urines.

FOIE ET RATE

Dans l'anémie macrocytaire de nutrition, le volume du foie et de la rate paraît varier avec la localité géographique. A Bombay, particulièrement dans les cas masculins, ces organes étaient rarement palpables et, dans les rares autopsies de contrôle (2) le volume en était diminué, dans un cas, le foie pesait seulement 630 grammes et la rate 120.

Dans quelques cas de malades féminins, les deux organes étaient juste palpables.

A Calcutta, en Guyane et en Macédoine, toutes contrées grandement impaludées, les découvertes diffèrent notablement. NAPIER, en 1941, s'appuyant sur les cas d'anémie chez la femme enceinte, montre une très remarquable association entre la splénomégalie et une sévère anémie macrocytaire et, dans 6 cas sur 44, la rate descendait sous le nombril.

Dans la plupart des cas où la rate était augmentée de volume, le foie l'était également et il y avait une corrélation définie entre une réaction de Van Den Bergh à taux supérieur à la normale et le développement de ces organes.

Pour FAIRLEY, en Macédoine, le foie était légèrement augmenté de volume et sensible.

GIGLIOLI, en 1934, trouva la rate descendant jusqu'à l'ombilic dans 94 % de ses cas d'anémie macrocytaire.

Il y a une corrélation remarquable entre la rate et le taux d'infestation parasitaire locale.

En résumé et schématiquement nous distinguerons deux cas. Le cas d'une anémie macrocytaire de nutrition pure avec foie et rate normaux ou même diminués de volume. Le cas d'une anémie macrocytaire de nutrition hémolytique (nous verrons plus tard cette distinction plus en détail) avec rate et foie augmentés de volume.

LE SANG

Sang périphérique.

Globules rouges. — Nombre : c'est en général une anémie grave. Dans la série des cas rapportés par FAIRLEY, la moyenne est de 1 million 43.000 hématies au mm³, avec un minimum de 610.000 et un maximum de 2.170.000. Pour les cas de GIGLIOLI nous trouvons respectivement 800.000 et 3.500.000. Dans l'ensemble des malades signalés par les auteurs, le plus souvent le nombre des globules rouges est inférieur à 3.000.000.

HÉMOGLOBINE

Le taux d'hémoglobine est de 25 à 40 % pour GIGLIOLI ; de 15 à 50 % pour FAIRLEY. La découverte intéressante est que la charge d'hémoglobine par l'hématie est normale, mais la saturation du globule qui est augmenté de volume est au-dessous de la normale. (FAIRLEY, TROWELL, dans 27 cas d'anémie macrocytaire de nutrition.)

Ce serait donc une anémie orthochrome.

Cependant pour WILLS, MOORE et d'autres auteurs, il est impossible de distinguer cette anémie de l'anémie de Biermer, ce qui sous-entendrait que c'est une anémie hyperchrome. Elle ne serait que légèrement hyperchrome. (J. BERNARD.)

Aspect des hématies.

La coloration après étalement donne des renseignements importants.

Anisocytose.

Inégalité de taille avec prédominance de grosses hématies. Cette inégalité est très accentuée dans certains cas.

Poikilocytose.

Elle serait peu marquée pour quelques auteurs, WILLS et MÉLITA ; pour d'autres, au contraire, ce serait l'inverse (SEFTING).

Polychromatophilie.

La polychromatophilie des hématies basiques.

à noter pour les colorations dans les macro-

MACROCYTOSE

C'est une mégalosphérocytose (FAIRLEY). Le diamètre des hématies est en général augmenté : 7,8-8,3 et plus (GIGLIOLI), mais pas toujours. Ce qui est constamment augmenté, c'est l'épaisseur de la cellule qui est beaucoup plus grande que la normale, le volume de l'hématie se trouve ainsi plus grand qu'habituellement.

Sur cette macrocytose, tous les auteurs sont d'accord.

ÉLÉMENTS NUCLÉÉS

Dans le sang périphérique se trouvent des hématies nucléées, quelquefois en grand nombre.

1° *Les normoblastes* :

Qui prédomineraient largement pour certains.

2° *Les cellules mégaloblastiques* :

TROWELL essaie de distinguer les mégaloblastes, de l'anémie macrocytaire de nutrition et ceux de l'anémie pernicieuse (1942), il en fait un tableau que nous donnerons en étudiant la moelle.

Dans tous les cas d'anémie de nutrition, les mégaloblastes à leur stade ultime d'évolution peuvent être trouvés dans le sang circulant, ils ressemblent aux cellules décrites dans la moelle des os.

1° *Sa taille*. — Bien plus grande que celle des normoblastes.

2° *Son noyau*. — La chromatine est finement réticulée, se condensant en des points séparés.

3° *Son protoplasme*. — D'abord basophile, puis polychromatophile, enfin orthochromatique rose vif. Son évolution étant en avance par rapport à celle du noyau.

Cependant, les types intermédiaires entre normoblastes typiques et les mégaloblastes typiques de l'anémie macrocytaire de nutrition sont fréquemment vus, encore que la cellule complètement mûre avec un réseau réticulaire de chromatine bien marquée dans le noyau ; le classique mégaloblaste d'Ehrlich est rare. (WILLS.)

LES ÉLÉMENTS BLANCS

Il y a une tendance à la leucopénie assez marquée avec inversion de la formule lymphocytes polynucléaires. Cette réduction dans le nombre des globules blancs est d'autant plus remarquable que dans les cas où il y a grosseur, une légère leucocytose est chose normale.

Cependant, dans des cas assez nombreux, cette leucopénie n'a pas été notée.

La formule d'Arneth est déviée vers la gauche.

LES PLAQUETTES

Il y a fréquemment thrombopénie et dans les cas de purpura, le nombre de plaquettes peut tomber à un chiffre très bas : 40.000-50.000. (FAIRLEY.)

SÉRUM

Dans les cas non compliqués d'anémie macrocytaire de nutrition, dans les pays relativement peu impaludés, la birubinémie est de 3,3 mmg par litre pour la moyenne de 50 cas. Dans le type hémolytique vu en Macédoine, la bilirubine du sérum était notablement élevée aux environs de 20 mmg par litre.

LA MOELLE OSSEUSE

La moelle sternale ne fait que confirmer la formule sanguine du sang périphérique. Ses manifestations pathologiques précèdent celles du sang circulant.

Il y a une hyperplasie générale des cellules mycloïdes avec une augmentation dans l'activité et le nombre des hémocytoblastes promégalo-blastes et proérythroblastes.

TROWELL, en 1942, essaie de distinguer la lignée mégaloblastique de l'anémie pernicieuse de celle de l'anémie macrocytaire de nutrition.

Il donne le tableau suivant :

ÉTAT	ANÉMIE MACROCYTAIRE DE NUTRITION	ANÉMIE DE BIERMER
<i>Mégaloblastes évolués :</i> Diamètre des cel- lules Diamètre du noyau. Cytoplasme Chromatine	10 7 Polychromatophile légèrement réticulée	10 5 éosinophile très réticulée
<i>Mégaloblastes intermé- diaires :</i> Diamètre des cel- lules..... Diamètre du noyau. Chromatine Cytoplasme	12 9 légèrement réticulée polychromatophilie foncée	15,5 12 très réticulée polychromatophilie claire
<i>Mégaloblastes jeunes :</i> Diamètre des cel- lules Diamètre du noyau. Cytoplasme Chromatin	15 11,5	20 14 très pâle basophilie rès réticulée

En résumant les mégalo blasts de l'anémie pernicieuse montrent toujours un réseau beaucoup plus réticulé ou d'un type de chromatine plus primitif et un cytoplasme encore plus éosinophile, plus mûr que celui de l'anémie macrocytaire de nutrition.

Les mégalo blasts de l'anémie de nutrition apparaissent comme plus compacts, plus étroits, plus semblables à un normoblaste que ceux d'une anémie pernicieuse.

Beaucoup considèrent que ce sont des normoblastes, mais TROWELL maintient qu'on peut habituellement les distinguer sur les points suivants :

1° Ils ont toujours un développement différent du cytoplasme et du noyau, quand le premier est presque mûr et se montre très chromatophile et pâle. Le second est encore autant réticulé que celui d'un mégalo blaste intermédiaire ou jeune.

2° Le noyau ne mûrit jamais complètement une pycnose complète n'est jamais vue, quelques réticulations sont toujours visibles.

Même quand le noyau est sur le point d'être exclu et devient extrêmement excentrique, il a encore conservé sa structure et est plus grand en volume que le normoblaste mûr. TROWELL, (1942).

MÉGACARYOCYTES

Des types normaux apparaissent avec noyaux polymorphes et cytoplasmes contenant quelques granulations basophiles. Les thrombocytes sont réduits en nombre.

SÉRIE BLANCHE

Un fait très frappant est la présence chez les précurseurs de la série neutrophile d'un polymorphisme nucléaire précoce, des éosinophiles atypiques, des granulations emphophiles. La vacuolisation du cytoplasme et des noyaux perforés.

Des leucoblastes avec hyperpolymorphisme du noyau et cytoplasme faiblement basophile se trouvent à l'occasion.

Tandis que des métamyélocytes géants avec des noyaux allongés, tortueux en forme de bande avec des trous et des territoires de raréfaction sont communs. (FAIRLEY).

Pour beaucoup d'auteurs, la mégalo blastose étant l'élément caractéristique de la formule sanguine de l'anémie de Biermer, il sera difficile de la différencier de l'anémie macrocytaire de nutrition.

C'est également l'avis de WILLS et de MOORE et VILTER : « Le sang périphérique et la moelle des os sont cytologiquement indistinguables d'une maladie de Biermer », déclarent-ils.

ÉVOLUTION

Non traitée ou traitée trop tardivement, l'évolution de l'anémie macrocytaire de nutrition se fait fréquemment vers la mort dans le collapsus.

Traitée et guérie, si le régime alimentaire est correct par la suite, c'est-à-dire bien équilibré, il n'y a pas de rechutes, en cela elle diffère profondément de l'anémie de Biermer. Si le régime est déséquilibré, la rechute se fait dans les dix-huit mois-deux ans (MOORE, VILTER).

FORMES CLINIQUES

En premier lieu : étant donné son importance historique et sa fréquence, nous étudierons l'anémie chez la femme enceinte.

ANÉMIE MACROCYTAIRE DE NUTRITION CHEZ LA FEMME ENCEINTE

L'état de grossesse est propre à faire ressortir les carences frustes. Le nouvel équilibre de l'organisme et les demandes du fœtus en sont vraisemblablement la cause.

Cette anémie n'a pas de caractères cliniques particuliers excepté sa plus grande gravité.

Elle peut se présenter au début ou à la fin de la grossesse. Certaines femmes font une anémie à chacune de leur grossesse successive. (Giglioli, 1934.)

NAPIER (1941) note sa fréquence toute particulière chez la primipare, quel que soit son âge. Il peut y avoir avortement ou naissance prématurée d'un enfant fréquemment mort. La malade, vers le septième ou huitième mois a un travail prématuré.

Sans traitement la maladie peut progresser rapidement et être mortelle en quelques jours.

Dans les cas traités, la grossesse a cependant tendance à ne pas arriver à terme et il y a encore mise au monde d'un enfant mort ou décédant dans la première semaine. (Cas de la Gold Coast Béatrice RUSSEL) (1941).

Dans ce cas, le début et l'évolution de l'anémie avaient été rapides et la durée des symptômes dépassait rarement une quinzaine de jours.

Après l'accouchement on voit une rapide amélioration ou, fréquemment, collapsus et mort.

L'allaitement maternel favorise également cette anémie.

ANÉMIE MACROCYTAIRE DE NUTRITION HÉMOLYTIQUE

WILLS fait une classe particulière d'anémies de nutrition qu'il juge moins « pures », car au tableau primitif s'ajoute celui dû à la présence d'un facteur hémolytique.

Ce type d'anémie se voit dans les pays où le taux d'impaludation est élevé : Macédoine, Guyane anglaise et autres.

Cependant les cas présentés sont exempts de paludisme en activité comme le montre les différentes recherches de laboratoires.

Mais le système réticulo-endothélial a été touché.

Foie et rate sont augmentés de volume, ceci est confirmé par les examens nécropsiques qui, dans ces cas sont plus nombreux, étant donné une mortalité plus élevée.

La bilirubine du sérum est notablement augmentée, son taux est en moyenne le double de celui d'une anémie de Biermer non traitée, et le quadruple du taux normal qui est de 5 mmg par litre.

Il y a de l'urobilinurie.

Téguments, muqueuses ~~et~~
Parfois il
est abondant
pernicieuse.

s ou subictériques.
Ictériques sous-cutané
que dans l'anémie

ANÉMIES DIMORPHES

TROWELL (1942, en Ouganda) distingue une anémie de nutrition due à une double déficience, une déficience en un facteur inconnu apporté par les protides et par les lipides et une déficience en fer.

La distinction de cette anémie avec l'anémie macrocytaire de nutrition classique se fait à l'aide de la formule sanguine et du traitement.

Sur un frotti bien étalé et bien coloré, on distingue dans la partie centrale des cellules hypochromes en abondance; quelques-unes sont microcytaires ayant moins de 5 μ de diamètre.

Dans la queue et sur les bords du frotti, quelques cellules sont macrocytaires dépassant même 9 et polychromatophiles ne montrent pas la pâleur centrale des précédentes. Le frotti de moelle montre une érythro-poïèse mégaloblastique, normoblastique, et hypochrome.

Le degré relatif du nombre de cellules de l'un ou de l'autre type dépend de la carence relative en l'un ou l'autre facteur après l'administration de fer aux doses adéquates et il y a une réponse réticulocytaire et l'un des tests les plus faciles pour distinguer l'anémie dimorphe est d'observer quand la réponse subsiste si l'extrait de foie cru peut produire une seconde crise réticulocytaire.

Dans les cas où une carence prédomine, la guérison, bien que lente, peut se faire en corrigeant la déficience majeure.

Anémie macrocytaire associée à un œdème important.

Anémie macrocytaire associée à un purpura important.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Depuis l'introduction de la thérapeutique hépatique, les cas non compliqués d'anémie pernicieuse arrivent rarement à la nécropsie. Les détails de la pathologie de l'anémie macrocytaire de nutrition ne peuvent nous profiter, ceci étant dû à la difficulté d'obtenir la permission d'autopsier dans des cas semblables. Il est aussi regrettable que la plus grande partie des matériaux peu nombreux qui soient profitables vienne de cas vivant dans des régions où le paludisme est endémique et qui étaient tous des exemples de ce que l'on nomme « anémie macrocytaire hémolytique de nutrition ».

Ces cas diffèrent sous d'importants rapports des cas non compliqués que nous appellerons anémie macrocytaire de nutrition non hémolytique.

Dans l'anémie macrocytaire de nutrition non hémolytique, le corps est habituellement amaigri, la graisse étant visiblement absente de tous les organes et la coloration caractéristique jaune citron de l'anémie pernicieuse est également absente.

Tous les organes sont extrêmement pâles. Un des aspects par où les deux maladies diffèrent le plus l'un de l'autre est la grande diminution de volume et le poids des organes spécialement le cœur et le foie, dans l'anémie macrocytaire de nutrition, ce qui contraste avec ce que l'on trouve dans l'anémie pernicieuse où le poids de l'organe n'est pas réduit et peut être augmenté FAIRLEY (1930) pense que cette diminution dans le poids de l'organe peut être significative pour le diagnostic.

A l'autopsie d'un cas d'anémie macrocytaire de nutrition non hémolytique, un homme de 23 ans environ, le poids du corps se trouvait être

d'environ 38 kilogrammes, bien qu'il fut d'une taille moyenne pour un Indou. Le poids du cœur était seulement de 140 grammes. (WILLS, non publié.)

Les trouvailles nécropsiques dans l'anémie macrocytaire de nutrition hémolytique s'opposent à ce qui précède.

Dans deux examens nécropsiques incomplets portant sur une femme enceinte et sur une femme qui venait d'accoucher (FAIRLEY, 1938), les corps étaient relativement ceux de personnes bien nourries. Le tissu adipeux sous-cutané était abondant et de la même couleur jaune brillante qui a été vue dans l'anémie pernicieuse. Les organes, particulièrement le foie et la rate, étaient augmentés de volume et le cœur examiné seulement dans un cas montrait de la dégénérescence graisseuse.

L'examen du tibia peut montrer une moelle aplastique avec une curieuse apparence gélatineuse, bien que dans d'autres cas, la moelle rouge puisse s'étendre d'un bout à l'autre de l'os.

Nous avons vu la formule sanguine de la moelle sternale dans la clinique de la maladie ; insistons toutefois sur une bilirubinémie normale dans l'anémie macrocytaire de nutrition non compliquée.

VALEUR DE LA BILIRUBINÉMIE

SEXE	MOYENNE EN MMG PAR 100
<i>Homme et femme :</i>	
Normale.....	0,539 ± 0,0247
Anémie pernicieuse.....	1,059 ± 0,1326
Anémie macrocytaire non traitée.....	0,516 ± 0,0375
<i>Femme enceinte :</i>	
Anémie macrocytaire hémolytique.....	2
<i>Homme et femme :</i>	
Sprue tropicale	2

Dans ces cas, il y avait une dégénérescence graisseuse de la partie centrale du lobule avec extravasation sanguine.

Il n'y a probablement pas d'altération de la muqueuse stomacale, la sécrétion d'acide chlorhydrique étant normale. Le contrôle nécropsique en fut impossible. L'étude du matériel animal chez les singes présentant cette anémie est en faveur de l'intégrité de la muqueuse.

Il y a probablement un amincissement de la paroi du grêle dû à l'amaigrissement général.

Des ulcérations non spécifiques du gros intestin ont été vues dans les cas tropicaux qui arrivèrent à l'autopsie. (WILLS)

L'importance dans l'examen ation immédiate
après la mort n'

Il n'y a pas d' si caractéristique
de l'anémie pern

Une névrite périphérique peut être trouvée, mais elle est inconstante, c'est une lésion due à une carence alimentaire associée, en complexe vitaminique B.

Le suc gastrique varie de l'hyper à l'hypo et même à l'achlorhydrie, mais cette dernière est rare.

Il n'y a pas d'étude du suc gastrique des cas d'anémie macrocytaire hémolytique.

Les selles paraissent normales. Pour FAIRLEY, le taux des graisses serait abaissé, de semblables valeurs pourraient provenir dans beaucoup de cas de la pauvreté limitant la consommation de graisses.

Parfois il y a une diarrhée aqueuse.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel mérite tout particulièrement d'être étudié en premier par rapport à la maladie de Biermer, étant donné les nombreux points communs de ces deux affections.

Nous essaierons de montrer l'autonomie de l'anémie macrocytaire de nutrition par des arguments d'ordre étiologique, clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique.

L'anémie de Biermer est principalement une maladie de la zone tempérée. Pour WILLS, elle prédominerait dans les pays nordiques, les Iles Britanniques, le Canada et la portion septentrionale des Etats-Unis.

Au contraire, pour des raisons en rapport avec son étiologie, nous avons vu que l'anémie macrocytaire de nutrition prédominait dans les pays tropicaux. Toutefois, quand les conditions alimentaires nécessaires à son apparition se trouvent réunies, elle peut très bien se produire dans les pays tempérés : Macédoine, Alabama, etc...

L'anémie macrocytaire de nutrition touche toutes les populations sans distinction de race. L'anémie de Biermer, au contraire, serait plus fréquente chez les individus d'ascendance nordique et blonde. WILLS inclinerait à y voir un facteur prédisposant héréditaire. Elle serait assez rare chez les asiatiques et chez les noirs. (FRIEDLANDER, 1934.)

A l'intérieur d'un groupe racial affecté par la maladie, elle ne respecte personne, arrivant à des hommes et à des femmes de toutes classes sociales, mais marquant parfois une préférence pour certaines familles.

Tandis que l'anémie macrocytaire de nutrition se voit principalement dans les classes pauvres et chez les végétariens.

La grande différence étiologique entre les deux affections se trouve dans le fait qu'on ne trouve dans l'anémie de Biermer aucune cause alimentaire, en particulier, aucun déséquilibre de régime ; alors que dans l'anémie macrocytaire de nutrition nous trouvons toujours cette notion de déséquilibre alimentaire, apports trop faibles ou absents en protéines ou en lipides animales.

La ration globale étant suffisante, par exemple chez les végétariens ou insuffisante : individus pauvres.

Par son influence sur les produits alimentaires et sur les grossesses propices à l'apparition de la maladie, les facteurs climatiques et religieux pourront jouer un rôle dans l'anémie de nutrition, alors qu'ils n'influent pas sur l'anémie de Biermer.

DU POINT DE VUE CLINIQUE

Dans les deux cas, l'anémie domine le tableau et, cependant, ce n'est pas la formule sanguine qui nous permettra un diagnostic différentiel facile.

Excepté quelques auteurs, TROWELL entre autres, la plupart de ceux-ci, WILLS, MOORE en particulier, admettent que les formules sanguines ou médullaires des deux maladies sont indiscernables entre elles.

Nous négligerons donc des points de détails sanguins.

Voyons comment se présente le malade :

Dans l'anémie pernicieuse, nous le trouvons avec un teint légèrement coloré en jaune citron et d'âge moyen fréquemment au-dessus de 30 ans.

Pas d'amaigrissement.

Dans l'anémie macrocytaire de nutrition non hémolytique, nous le trouvons avec un teint normal, d'un âge pouvant aller de l'enfance à un âge relativement avancé.

Avec de l'amaigrissement.

Une classe de symptômes très importants est presque toujours absente de l'anémie macrocytaire de nutrition, la classe des symptômes nerveux.

Tout au plus, peut-on voir quelques signes de névrites : douleurs, et encore la spécificité n'en n'est pas affirmée.

Dans l'anémie de Biermer, au contraire, les troubles nerveux dus à une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle, avec atteinte des cordons latéraux (syndrome pyramidal) et des cordons postérieurs (syndrome sensitif) sont en réalité presque constants, bien que frustes fréquemment.

Dyesthésie : réflexes tendineux exagérés ou abolis, signe de Babinski.

Dans les deux cas nous pouvons trouver des symptômes digestifs : langue décapillée, ulcérations, douleurs dans la bouche, nausées, parfois vomissements.

Mais nous avons une différence essentielle dans les symptômes gastriques. Dans l'anémie macrocytaire de nutrition, le suc gastrique est presque toujours normal avec, de temps à autre, une légère hyper ou une légère hypochlorhydrie.

Il serait intéressant de savoir si la radiographie de l'estomac est normale, dans le cas de SPIES (1948), elle l'est.

Dans l'anémie de Biermer, au contraire, le tubage gastrique révèle de façon constante une hypo ou une anchlorhydrie, voire une achylie complète.

L'examen radiologique montre en général quelques anomalies, images anormales des plis exceptionnellement des images pseudonéoplastiques.

La réponse de la sécrétion gastrique à l'histamine est normale dans l'anémie macrocytaire de nutrition, elle est absente en cas d'anémie de Biermer.

Dans cette dernière, les troubles gastriques peuvent précéder de plusieurs années l'anémie.

L'anatomie pathologique nous permet de différencier les deux

A l'autopsie, l'anémie macrocytaire de nutrition est habituellement caractérisée par des lésions gastriques pernicieuses et des sclérotiques,

ainsi que les tissus adipeux en particulier, sont d'une brillante couleur jaune citron et il y a un excès de graisse à l'intérieur et autour des organes.

Au contraire, dans l'anémie macrocytaire non hémolytique, comme nous l'avons montré précédemment, le corps est fréquemment amaigri, la graisse est absente, ainsi que la couleur jaune citron. Tous les organes sont pâles et le poids du cœur et du foie en particulier est diminué.

Dans l'anémie de Biermer, cette coloration caractéristique est due à une augmentation de la bilirubinémie qui est environ le double de celle de l'anémie macrocytaire non hémolytique : la bilirubinémie dans ce cas étant normale. De même dans l'anémie pernicieuse il y a une augmentation de l'urobiline et de l'urobilinogène dans les urines et dans les fèces que nous ne trouvons pas dans une anémie macrocytaire de nutrition simple.

Les anomalies de l'estomac sont d'une importance considérable dans l'anémie de Biermer : l'œuvre classique de MAGNUS (1938) et de MAEGRAITH (1939) a montré que la lésion fondamentale dans l'anémie pernicieuse est une atrophie peut être héréditaire de la muqueuse du fundus de l'estomac et c'est cette lésion qui paraîtrait être à l'origine d'un suc gastrique anormal.

Nous ne trouvons pas de lésions de la muqueuse gastrique chez les singes souffrant d'anémie macrocytaire de nutrition expérimentale. Chez l'homme, il n'a pas été possible de vérifier cette intégrité, mais nous pouvons la supposer, la sécrétion gastrique étant normale.

Il y a également une différence marquée dans l'évolution des deux affections après traitement.

L'anémie de Biermer non traitée évolue par poussées au cours desquelles s'aggravent les signes cliniques et hématologiques, séparées par des rémissions souvent très longues.

Mais la mort est fatale après quelques années.

Avec le traitement à base d'extraits hépatiques on obtient des rémissions prolongées, souvent totales ; mais, et ceci est important, le traitement doit être continué indéfiniment sous peine de rechutes.

Si la formule sanguine s'améliore rapidement, en quantité et en qualité pour redevenir normale en six semaines à deux mois, l'achylie par contre persiste indéfiniment et le syndrome neuro-anémique ne s'améliore que très lentement.

Au contraire, dans l'anémie macrocytaire de nutrition, l'évolution se fait fréquemment d'une manière progressive et continue vers la mort si elle n'est pas traitée, mais si elle est traitée correctement, elle guérit parfaitement sans laisser de traces, les symptômes nerveux et l'achylie étant absents de sa clinique.

Une alimentation correcte qualitativement apport de protéines et de lipides animales en quantité convenable permet d'éviter toute rechute et il n'est pas nécessaire de continuer indéfiniment le traitement aux extraits hépatiques.

Il y a un point que nous envisageons dans le traitement de l'anémie macrocytaire de nutrition et qui est encore un caractère qui lui est propre, c'est que les extraits hépatiques très purifiés qui sont actifs pour une dose donnée dans l'anémie de Biermer, sont complètement inactifs à la même dose dans l'anémie macrocytaire de nutrition. Pour obtenir un résultat, il faut alors en donner des quantités considérables. (WILLS.)

ANÉMIE DE LA SPRUE

En second lieu, le diagnostic différentiel mérite d'être fait par rapport à l'anémie de la sprue, étant donnée son importance dans les pays tropicaux où sévit l'anémie macrocytaire de nutrition.

La sprue survient principalement dans les pays tropicaux, elle a été décrite primitivement par HILLARY, aux Indes Occidentales, en 1799 (BARBADE) et, depuis, redécouverte en Extrême-Orient (MANSON, 1879-1889). Depuis, elle a été reconnue dans de nombreuses parties du monde en Indochine, en Cochinchine, en particulier, en Chine du Sud, dans les Etats Malais, aux Indes Néerlandaises, aux Indes, assez rare en Afrique noire.

Nous ne pourrions donc pas nous appuyer sur la distribution géographique pour la distinguer de l'anémie macrocytaire de nutrition.

La sprue tropicale n'est pas une maladie des indigènes mal nourris, mais des Européens relativement bien nourris. Cependant, il faut faire ici une distinction entre la sprue, vue typiquement aux Indes et en Extrême-Orient, et la sprue vue à Porto Rico, où les cas rapportés par CASTLE (1935) et Rodriguez MOLINA (1939) se produisirent chez des individus ayant vécu pendant des années d'un régime très déficient.

L'apport en protéines biologiques étant particulièrement bas, ce n'est pas impliquer que la maladie, une fois établie, le régime n'est pas quelque chose de déficient, car dans les cas non traités, il est des plus certain que les malades limitent d'eux-mêmes leur régime.

Mais on peut dire que la maladie naît chez des individus bien nourris. (WILLS.)

Cependant, citons une explosion de « sprue aiguë » parmi les « Chindits », dans la campagne de Birmanie, ces hommes, troupes britanniques choisies, vivaient pendant des semaines d'une ration d'un type, seulement prévu pour une courte sortie.

Après un temps court de quelques jours, beaucoup d'hommes présentaient des nausées et des vomissements et, pratiquement, tous avaient du dégoût de leur ration.

Le tableau d'une sprue avancée se développait en huit semaines (KEELE et BONNEL, 1946.)

Ce récit diffère notablement de l'évolution classiquement lente de la sprue et, pour WILLS, un travail ultérieur devrait préciser ses rapports avec la sprue classique.

Les crises de diarrhée de la sprue sont souvent associées au temps chaud, quand la pression barométrique est la plus basse aux Indes. Mais de nombreux cas se produisirent à tout moment de l'année.

Du point de vue clinique, la sprue se présente généralement chez une personne d'ascendance européenne et, fréquemment, un individu d'âge moyen.

C'est un malade affaibli et amaigri, on est frappé par cet amaigrissement contrastant avec un abdomen distendu météorique volumineux présentant un péristaltisme visible non douloureux.

Il présente une diarrhée aiguë et fugace au début. Dans cette phase, elle peut être aqueuse, d'aspect entérique.

Mais, bientôt, le liquide, grisâtre, bulleuse, très malodorant, mais, surtout, on trouve plus de

La langue a un aspect typique, elle est rouge, sèche, lisse, dépapillée, fissurée par place, vésiculeuse à d'autres, elle est douloureuse au moindre contact, ASHFORD compare cette langue à un morceau de viande crue.

Mêmes lésions sur les lèvres et les gencives, par endroit on note un enduit aphteux.

Ces troubles intestinaux associés à cette glossite évoquent immédiatement l'idée de la sprue.

Complétant ce tableau, nous trouvons de l'anorexie et de la dysphagie, fréquemment de l'hypochlorhydrie, à la radio des signes radiologiques de gastrite atrophique.

Des symptômes de carence, comme du purpura et de la tétanie, peuvent être présents.

Dans 450 cas de sprue, vus personnellement par FAIRLEY, cet auteur est frappé par l'absence de signes neurologiques de dégénérescence subaiguë combiné de la moelle. ASFORD, dans une revue de 300 cas, n'en fait pas mention également.

Epreuve d'hyperglycémie.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée en donnant par exemple 40 grammes de glucose et en faisant des dosages de 30 en 30 donne une courbe plate.

L'anémie de la sprue. — Comme la maladie, elle est chronique et peut rester modérée pendant plusieurs années, elle est hyperchrome.

On note de l'anisocytose, de la poikilocytose, des normoblastes et aussi des macrocytes.

Des mégalo blastes sont également découverts.

Si bien que nous nous trouvons en présence d'une formule sanguine qu'il sera difficile de distinguer de la maladie de Biermer ou de l'anémie macrocytaire de nutrition.

Notons que dans 48 cas de sprue vus par FAIRLEY, à Bombay, seulement 3 avaient une valeur bilrubinique au-dessus de 6 milligrammes par litre.

À l'examen nécropsique, on trouve une altération atrophique de la langue.

L'importance dans l'examen de l'intestin d'une fixation immédiate après la mort est bien illustrée par les rapports anatomopathologiques sur les cas de sprue. MACKIE et FAIRLEY, en 1929, rapportèrent des altérations de l'intestin grêle qu'ils considèrent comme « débutant une inflammation », mais continuant vers des altérations de dégénérescence.

Un travail plus récent de MACKIE et FAIRLEY (1934) sur du matériel fixé immédiatement après la mort a échoué dans sa recherche d'altérations pathologiques, excepté une légère congestion des bords des valvules conniventes, et ces auteurs considèrent que les altérations de l'intestin résultant d'une telle perturbation sont fonctionnelles et non pathologiques, HORNES (1942) confirma cette absence de lésions, excepté un extrême amaigrissement dans 4 cas de sprue mortelle.

KOPPISCH, SUAREZ rapportent, en 1947, les trouvailles nécropsiques de 16 cas de sprue de Porto Rico, ils trouvèrent des lésions évidentes de gastrite chronique. Dans tous les cas, une atrophie modérée de la muqueuse. Dans la moitié des cas, l'examen gastroscopique avait confirmé cette atrophie.

Rodriguez OLLEROS (1933) considère que cette atrophie résulte de

la maladie et ne la précède pas du fait que l'atrophie n'est trouvée seulement que dans les cas complètement évolués. MORALES (1944) trouve, qu'après traitement, la muqueuse redevient normale dans de nombreux cas. KOPPISCH a rapporté un raccourcissement et un émoussement des villosités du grêle avec une augmentation associée des cellules plasmocytaires dans la tunique propre.

Les lésions de dégénérescence subaiguë de la moelle caractéristique de l'anémie pernicieuse ne sont jamais vues dans la sprue.

Des tests biochimiques très variés sont utilisés pour le diagnostic de la sprue, le plus important étant la proportion de graisses dans les selles, l'absorption des graisses, la tolérance à l'ingestion du glucose. Les résultats ne sont pas spécifiques, mais associés au tableau clinique et à l'histoire de la maladie, ils contribuent à assurer le diagnostic.

En résumé, nous voyons que dans le diagnostic différentiel entre l'anémie de Biermer, la sprue et l'anémie macrocytaire de nutrition, nous ne tiendrons que peu compte de la formule sanguine. Au contraire, l'histoire de la maladie est assez caractéristique dans chacune des maladies, une catégorie de symptômes prédomine très nettement et, bien que ceux-ci ne soient pas spécifiques, ils permettent le diagnostic.

Post mortem, celui-ci est plus facile.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE QUELQUES ANÉMIES MACROCYTAIRES

	ANÉMIE macrocy- taire de nutrition	ANÉMIE de Biermer	SPRUE	MALADIE de foie chronique	ANÉMIE achres- tique
Insuffisance de protéines anima- les dans l'alimen- tation	toujours	rare	plus ou moins fréquente	rare	absent
Glossite	fréquente	fréquente	fréquente	rare	rare
Diarrhée.....	assez rare	fréquente	toujours graisseuse	rare	rare
Dégénérescence des cordons pos- téro-latéraux de la moelle.....	jamais	fréquente	rare	jamais	jamais
Anémie macrocy- taire	sévère	sévère	sévère	peu marquée	modérée tend à devenir sévère
Anisocytose poi- kilocytose	pronon- cées	pronon- cées	pronon- cées	peu marquée	pronon- cées
Aspect mégalo- blastique de la moelle.....	présent	présent	présent	présent	présent
Libre dans l'esto- mac après admi- nist. d'histamine.	présent	absent	présent	présent	présent
Nécessité du trai- tement spécifique continu.....					?

Nous aurons encore à faire le diagnostic avec d'autres anémies tropicales, mais celles-ci sont plus facilement différenciées.

ANÉMIE DU BÉRI-BÉRI

Avec des polynévrites,
Ses troubles cardiaques,
Et ses œdèmes.

Anémie falciforme hémolytique.

Mais la déformation des hématies est caractéristique. De plus, on trouve une hémolyse, des ulcères, des crises rhumatismales.

Les anémies parasitaires.

Si importantes, en région tropicale, et dont le diagnostic sera assuré par la mise en évidence du parasite.

Nous citerons principalement le paludisme, le kala azar et l'ankylostomiase.

L'anémie génétique de Cooley.

En Méditerranée : héréditaire, familiale, hypochrome, normoblastique, progressive depuis le jeune âge avec ictère. Foie et rate augmentés.

Dans nos pays, nous ferons plus particulièrement le diagnostic avec l'**anémie aplastique**.

Rarement cryptogénétique et frappant uniquement le globule rouge, caractérisé par un syndrome anémique régulièrement progressif, s'accompagnant d'hémorragies conduisant à la mort en quelques semaines ou quelques mois.

Dans la moelle, hypoplasie de tous les éléments. Bien souvent le syndrome est secondaire à une intoxication par benzol, sels d'or, dérivés du pyramidon, éléments radioactifs, etc...

ANÉMIE HYPOCHROME ET MACROCYTAIRE

Chloroanémie des jeunes filles avec troubles de la puberté oligoménorrhées, chloroanémie achylique ou de Hayem-Faber qui peut présenter des signes digestifs et nerveux se rapprochant de l'anémie de Biermer.

Anémies érythroblastiques.

Anémies de l'ictère hémolytique : grand nombre de réticulocytes, 15 à 20 %. Hypercoloration des matières par hyperproduction des pigments biliaires. Grosse rate et diminution de la résistance globulaire.

Anémies par hémorragies répétées : surtout hémorragies occultes digestives avant tout.

Anémies des cancers : estomac en particulier.

Anémie par intoxication exogène, saturnisme, novar benzol.

Anémie des néphrites chroniques.

Anémies infectieuses, surtout chroniques : maladie d'Osler, tuberculose, syphilis.

Anémie de l'avitaminose C.

LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic s'appuiera tout particulièrement sur la notion du régime alimentaire suivi par le malade, sur son déséquilibre qualitatif.

Sur l'absence de troubles neurologiques.

Sur l'amaigrissement.

Sur une sécrétion de suc gastrique peu perturbée.

Sur l'absence fréquente de diarrhée, ou si elle est présente, les graisses ne sont pas en quantité augmentée.

Absence de troubles à l'absorption de glucose.

Nous serons beaucoup plus prudents sur le diagnostic hématologique, notons toutefois que l'anémie est isochrome ou légèrement hyperchrome.

L'évolution à la suite du traitement peut confirmer le diagnostic, car avec un régime équilibré cette anémie n'a pas tendance à la rechute.

TRAITEMENT

Traitement préventif. — Il résulte de la cause même de la maladie afin d'éviter le retour de semblables accidents, les malades devront varier leur alimentation autant que possible manger de la viande, animaux domestiques, gibiers, poissons. Nous avons vu que les populations indiennes, à l'alimentation carnée suffisante, ne présentaient pas cette anémie ; à cette alimentation carnée devront s'ajouter les apports en lipide, sous d'autres formes, lait, beurre.

Il semble qu'il y ait intérêt à consommer les aliments fraîchement produits. A cette alimentation protéique et lipidique on associera l'alimentation végétale, légumes et fruits frais également, puisque nous devons obtenir une alimentation variée et équilibrée.

Il est inutile de souligner que l'on s'efforcera le plus possible d'obtenir un régime correct au moment de la grossesse puisque celle-ci est un facteur révélateur d'une anémie jusque-là en puissance.

Sous cet aspect, le problème du traitement préventif est un problème économique. Il faut que le niveau de vie soit suffisant pour permettre l'achat ou l'utilisation de la viande et des lipides nécessaires.

C'est donc plus un problème de gouvernement qu'un problème médical.

Quant au régime végétarien déséquilibré suivi par raison religieuse, le problème est certainement en dehors de la compétence médicale qui se bornera à donner des explications et des recommandations, le reste ne dépendant pas d'elle.

Traitement curatif. — Le traitement curatif de l'anémie macrocytaire sera envisagé avec trois types de médicaments.

Les médicaments provenant du foie, ceux provenant de la levure et, enfin, l'acide folique.

Depuis l'époque de la découverte de MINOT et MURPHY de l'activité thérapeutique du foie dans l'anémie pernicieuse, le traitement de celle-ci et d'autres anémies macrocytaires a compris l'utilisation de différents extraits hépatiques, avec des préparations *gastri-*

Aux premiers jours des extraits *gastri-* taire répondit bien au traitement

On pensait à l'nutrition était due à une absence d' doute a pesé

sur cette explication quand il a été prouvé que des extraits relativement purifiés, connus pour être puissants, en cas d'anémie pernicieuse, étaient complètement inactifs, aux mêmes doses ou à des doses plus importantes dans les cas d'anémie macrocytaire de nutrition des singes, bien qu'un extrait très frais de foie étant actif curativement à des doses relativement faibles. WILLS (1937). Ce travail était confirmé par les mêmes auteurs (1938) dans une série de cas d'anémie macrocytaire de nutrition, à Bombay, par NAPIER (1939), à Calcutta, bien qu'il trouvait que de fortes doses des mêmes extraits purifiés que ceux employés par WILLS et ses collaborateurs étaient actives curativement. De même GIGLIOLI, en Amérique Centrale, arrivait aux mêmes conclusions.

Cependant, MOORE et VILTER (1944) déclarent que le succès thérapeutique invariable obtenu avec des extraits de foie hautement purifiés est d'un intérêt considérable, car ceci est en opposition avec l'opinion de WILLS.

La découverte récente de la vitamine B12 peut faire supposer que ces purifications peuvent éliminer des fractions extrêmement actives, bien que passant inaperçue pondéralement.

Cependant, il faut noter que les doses étaient alors massives et que l'anémie macrocytaire se présentait alors comme une complication de la pellagre.

À ce sujet, certains auteurs suggèrent que la résistance au foie donné par voie parentérale se développe seulement quand la vitamine P P est à un certain niveau et qu'il y a intérêt à l'associer au traitement FAIRLEY (1938) et FOY (1939) eurent également des résultats avec des extraits purifiés, mais à des doses énormes dans le type hémolytique chez les femmes enceintes de Macédoine mais non chez les hommes de la même contrée.

Ces cas d'anémie macrocytaire répondirent également bien à l'autolysat de levure.

Il est difficile de donner ici les doses nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique, ces doses variant avec les différents auteurs et de plus, les préparations anglo-saxonnes de foie étant difficilement assimilables aux extraits français correspondants.

Notons l'utilisation de l'« anahémine » qui est un extrait hautement purifié et du « campolon ».

TROWELL donne, par exemple, de 8 à 15 cc de campolon par semaine ; dans les cas graves avec hémolyse, de 42 à 56 cc en injection intra-musculaire.

Chez les Européens déclare-t-il, les effets sont ainsi plus certains et plus rapides. Chez les indigènes africains, il donnait de préférence le foie *per os* comme moins cher et suppléant aux autres déficiences.

En 1946, la thymine ou 5 méthyl-uracil, isolée du foie sous forme de desoxyriboside de thymine, a donné des succès à forte dose : 6 grammes de thymine synthétique tous les jours par voie orale pendant deux semaines par exemple. (SPIES.)

L'autolysat de levures donne également de bons résultats, c'est le produit appelé « marmite » par les Anglo-Saxons. TROWELL en donnait de 30 à 60 milligrammes par jour. On remarquera que cet autolysat doit être riche en complexes vitaminiques B.

En 1945, l'acide folique s'est montré comme pouvant donner des

réponses hématopoiétiques remarquables dans les trois types d'anémie macrocytaire :

Anémie de nutrition ; anémie de Biermer ; et de la sprue.

La dose nécessaire pour produire cet effet est de 5 à 10 milligrammes journellement ou une dose unique de 100 milligrammes. (WILLS, SPIES, GARCIA, LOPEZ, 1947.)

Pour COWAN (1948), on a une réponse satisfaisante avec un total de 160 à 560 milligrammes, de 16 à 42 doses au total. Au bout de sept jours, la réponse réticulocytaire atteindrait son maximum.

JACOBSON, cité par WILLS, par incubation de l'acide folique et du ferment jaune a, par ce moyen, énormément augmenté l'activité hématopoiétique de l'acide folique qui a été, ou bien converti en principe hépatique de Castle ou en un autre composé ayant une grande activité hématopoiétique.

Il serait intéressant de connaître l'action de ce médicament sur l'anémie macrocytaire de nutrition.

L'acide folique produit dans les trois anémies macrocytaires une sensation de bien-être, du même ordre que celle produite par un extrait de foie actif.

Cependant, dans le traitement de l'anémie macrocytaire de nutrition, la formule sanguine n'atteint pas des valeurs normales et la macrocytose persiste.

Ceci se voit particulièrement dans les cas présentant de la diarrhée, bien que son effet sur ce symptôme soit remarquable.

Tout récemment (WEST, SPIES, 1948) l'isolement à partir du foie de bœuf d'un pigment rouge, substance amorphe, complexe extrêmement, active et très concentrée (4.000 kilos de foie de bœuf ne donnent que 1 gramme de substance active) est venu enrichir notre arsenal thérapeutique. Cette substance est maintenant connue sous le nom de vitamine B12.

Donnée à la dose unique de 6 microgrammes, en injection intramusculaires, son action est au moins aussi brillante que celle des autres types de médicaments déjà essayés. (SPIES, 1948.)

De 2.020.000 hématies le malade passe à 3.600.000 en quatorze jours avec un clochet réticulocytaire le sixième jour à 20 % ; de 6,5 grammes l'hémoglobine passe à 10 grammes et les autres symptômes cliniques s'améliorent parallèlement. J.-C. PATEL (1948) cite le cas de deux malades traités par une injection unique de 80 microgrammes de vitamine B12 cristallisée, en six jours le nombre des hématies passa chez l'un de 1.680.000 à 2.560.000 et, chez l'autre, de 1.760.000 à 2,560.000 en quatorze jours pendant qu'il grossissait de 4 kilos.

La posologie de cette vitamine n'est pas encore fixée d'une manière précise, mais nous voyons que nous possédons là un médicament anti-anémique extrêmement puissant : des millions de fois plus actif que ceux précédemment utilisés.

En résumé, l'anémie macrocytaire de nutrition, dans ses deux types non hémolytique et hémolytique, vus sous l'aspect idémique dans beaucoup de pays tropicaux, rénaux, hépatiques, ou foie cru donnés parentéralement ou par la bouche, s'améliorent par l'usage des sés de levure.

Les rechutes ne sont pas évitées par la continuation du traitement si le régime alimentaire est pauvre en vitamines.

en Macédoine est très résistant au traitement, mais dans quelques cas répond bien à des doses considérables d'extraits frais de foie et d'extraits purifiés du même organe associés, il répond également à des doses très grandes données par voie orale de levure autolysée.

L'acide folique améliore notablement les malades, mais les résultats sont incomplets.

En 1948, la vitamine B12 nous apporte un médicament d'une incomparable activité.

Expérimentation.

Chez le singe, il a été possible de reproduire expérimentalement une anémie présentant les caractères et le déroulement de l'anémie macrocytaire de nutrition de l'homme. Cette anémie a été obtenue en donnant une alimentation réduite et carencée. Elle peut être poussée à un degré extrême sans que des symptômes intestinaux apparaissent, parfois au contraire, elle est associée à une diarrhée sévère, laquelle s'améliore immédiatement comme dans les cas humains par le traitement avec des préparations actives de foie cu de levure.

Aucun germe spécifique ne put être isolé des selles, aucune lésion de la muqueuse gastrique n'était présente à l'examen nécropsique des animaux.

La moelle tibiale est rouge, d'aspect gélatineux, avec une hyperplasie mégaloblastique. (WILLS, 1936.)

PATHOGÉNIE

Dans la pathogénie de cette maladie, nous citerons surtout l'article de WILLS, paru dans *Blood*, 1948, car pour essayer de comprendre le mécanisme de cette anémie, il est nécessaire de comparer les trois anémies macrocytaires, celle de la sprue, celle de la maladie de Biermer et celle de l'anémie de nutrition.

Pour cet auteur, l'anémie pernicieuse est une maladie bien connue, dans laquelle une achylie persistante est un signe caractéristique pour le diagnostic.

Le nom d'anémie macrocytaire de nutrition est réservé à la maladie vue dans les régions endémiques, mais comprendra quelques cas d'anémies pernicieuses ou « macrocytaires de la grosse ».

Le nom de sprue tropicale sera seulement donné aux cas répondant à la description classique de HILLARY, en 1749, et à ceux de FAIRLEY.

Les « sprues » de Porto Rico ne seront discutées que pour leur relation avec le tableau classique.

Un examen de la distribution géographique, ethnique et sociale de ces trois maladies conduit à la conclusion qu'il y a là trois entités distinctes.

L'anémie de Biermer serait plus fréquente chez les Européens de race blonde, les individus de toutes les classes pouvant être touchés.

La distribution de l'anémie macrocytaire de nutrition est en contraste frappant avec la précédente, cette maladie occupe principalement les pays tropicaux et subtropicaux, mais cette distribution est associée à la pauvreté, à un régime grandement ou même entièrement végétarien d'une faible valeur calorique ; elle est également associée à la grosse,

à l'allaitement et aussi à certaines maladies, telles que la syphilis et le paludisme chronique qui conduisent à une hypertrophie du système réticulo-endothélial.

La grossesse et l'allaitement sont connus pour augmenter les besoins maternels, et ces conditions convertiront une carence latente en une évidente.

Ces découvertes suggèrent fortement une anémie directement d'origine alimentaire en d'autres termes que cette anémie est un état de carence inconditionnel.

Le fait que le syndrome anémique est souvent associé à d'autres symptômes comprenant une diarrhée souvent aqueuse, quelquefois grasse, imputable à une carence en vitamine B2, appuie la conception que cette anémie est un état de carence.

La géographie et la distribution raciale de la sprue présentent un problème beaucoup plus difficile, la sprue classique a généralement un début graduel, est associée à un climat chaud, touche les Européens plutôt que les purs Indiens ou noirs.

Elle est généralement afébrile d'un bout à l'autre de son évolution, ceci jette quelque lumière sur son étiologie et avec les résultats de son traitement suggèrent un état de carence (pour WILLS), bien que ceci n'existe que dans la maladie complètement développée, il y a une petite preuve de l'origine nutritionnelle dans l'altération de l'absorption intestinale qui conditionne la déficience.

Un examen plus détaillé de la distribution de l'affection, sa plus grande incidence dans certains pays, dans de larges zones endémiques et même dans certaines maisons, associé au fait que de nombreux patients atteints de sprue viennent des rangs de gens bien nourris, suggèrent la possibilité d'un agent infectieux comme cause première, mais ceci est purement conjectural ; le fait d'explosion de sprue aiguë est d'un grand intérêt pour cette relation.

Les découvertes anatomo-pathologiques et biochimiques dans ces trois affections semblent confirmer l'opinion de leur individualité essentielle.

Nous soulignerons dans l'anémie pernicieuse les altérations atrophiques du fondus et du cardia de l'estomac avec de l'achylie gastrique associée, l'augmentation de la bilirubinémie et la distribution du fer dans les tissus sont la preuve de l'existence d'un facteur hémolytique, de même nous remarquerons les altérations du système nerveux caractéristique d'une dégénérescence subaiguë combinée de la moelle.

L'atrophie de la muqueuse gastrique apparaît comme la lésion de base, il comprendrait tout le revêtement de la paroi gastrique et il s'ensuivrait une résistance complète à la production d'acide chlorhydrique par l'histamine, ainsi qu'une achylie associée.

Il n'y a pas de preuve d'un processus inflammatoire antérieur. MAGNUS (1938) pense que le point démonstratif de l'altération est le résultat d'un processus d'atrophie qui pourrait être congénital.

Les arguments en faveur du facteur génétique sont la prédominance raciale et familiale et l'absence d'un fait quel qu'il soit suggèrent une origine infectieuse ou endocrinienne.

Dans la sprue, l'origine a été rapportée par les chercheurs

Mais les faits démonstratifs sont secondaires à la maladie et n'arrivent seulement que lorsque l'affection est complètement développée.

MACKIE et FAIRLEY dans une étude de matériel spécialement fixé, trouvent que la muqueuse est normale.

Dans l'anémie macrocytaire de nutrition, la muqueuse gastrique est très probablement normale, de même dans la sprue.

La défectuosité de la muqueuse gastrique, suivant la théorie bien connue de CASTLE, produit une absence du facteur intrinsèque, substance ayant des propriétés enzymatiques et c'est cette déficience qui conduit à l'absence de formation du principe hépatique lui-même.

A moins d'accepter le point de vue qu'un certain temps variable est nécessaire pour que le facteur héréditaire postulé amène une atrophie gastrique, il est nécessaire de chercher ultérieurement un facteur produisant cette atrophie.

Ce facteur paraît agir dans certains cas qui présentent cette maladie après une gastrectomie totale, une période aussi longue que dix à quinze ans existe entre le moment de l'opération et le moment où se développent les symptômes.

Le processus hémolytique vu dans l'anémie pernicieuse, est important pour étudier ses relations avec l'anémie macrocytaire de nutrition.

Il n'y a guère à expliquer la bilirubinémie augmentée et autre témoignage de destruction excessive des hématies, excepté qu'elle cesse par un traitement approprié avec du foie ou de l'acide folique et peut-être rapportée à la nature des macrocytes.

Il n'y a pas cependant une augmentation de la fragilité des hématies et aucune hémolyse n'a pu être démontrée dans le sang circulant.

A part les exceptions déjà mentionnées (cas de Macédoine) il n'y a pas de preuve d'hémolyse ni dans l'anémie macrocytaire de nutrition, ni dans la sprue et comme la réaction mégalo-cytaire est généralement considérée comme identique dans toutes les anémies, il est peu probable que l'hémolyse dans l'anémie pernicieuse soit entièrement due à la nature des cellules ; il paraîtrait plus probable que celle-ci fut due à une association d'une hyperactivité du système réticulo-endothélial avec des cellules anormales.

Bien que la cause de cette augmentation hypothétique d'activité soit inconnue, le fait d'une hémolyse augmentée que l'on peut voir dans les cas d'anémie macrocytaire de nutrition se produisant dans les régions de paludisme endémique vient soutenir ce point de vue.

Dans la sprue, l'examen histologique du tube digestif fixé immédiatement après la mort a montré une structure essentiellement normale, les altérations de l'intestin sont fonctionnelles et non anatomiques.

Il existe un défaut de phosphorylation des acides gras, le glycérol et le glucose étant la fonction basique, le point de jonction est rompu. MAEGRAITH et des collègues ont montré que dans les affections semblables à la sprue, la phase active d'absorption du glucose est grandement perturbée, bien que celle du fructose ne l'est pas. LEISHMANN (1945) suggère que la riboflavine et l'acide nicotinique sont intéressés dans ce processus de phosphorylation, dans leur forme phosphorylée (ferment jaune), ils prennent part au métabolisme cellulaire agissant comme accepteur et comme transporteur d'hydrogène. LEISHMANN pense qu'il est possible que quelque autre membre du complexe vitaminique B prenne part à ce processus.

Mais si le défaut de phosphorylation est dû à une déficience de quelque vitamine B, comment cette carence peut-elle se produire chez des individus bien nourris et pourquoi ne s'est-elle pas produite parmi les prisonniers de guerre, aux mains des Japonais qui ont souffert si cruellement d'une carence de ces vitamines ?

LEISHMANN signale à ce propos que les vitamines B sont synthétisées en quantité très appréciable dans l'intestin et qu'un changement de régime ou une dysenterie peut altérer l'équilibre de la flore intestinale et empêcher la synthèse vitaminique.

Les observations pathologiques et biochimiques n'apportent guère de lumières sur la pathogénie essentielle de l'anémie macrocytaire de nutrition.

Comme dans l'anémie pernicieuse et la sprue, les organes hématopoïétiques montrent les altérations caractéristiques d'une anémie macrocytaire, la moelle peut avoir cet aspect gélatineux ainsi que l'extension de la moelle rouge caractéristique.

A part ces lésions et celles dues à l'inanition il n'y a pas de lésions pathologiques évidentes. MAGNUS a montré la présence d'une muqueuse normale dans le matériel fourni par les singes souffrant d'une anémie macrocytaire de nutrition.

Chez l'homme, l'acidité gastrique et la glycémie après ingestion de glucose restent dans les limites normales.

Il n'y a pas de preuve d'une hémolyse augmentée, excepté dans les régions où il y a une grande fréquence de paludisme. FAIRLEY et FOY ont donné un rapport détaillé du type où la bilirubinémie est augmentée, ainsi que l'excrétion d'urobiline. La rate étant considérablement augmentée de volume et le foie l'étant fréquemment. A l'autopsie, ils ont trouvé des lésions montrant une hyperactivité du tissu réticuloendothélial.

FAIRLEY décrit ainsi le tableau :

Un système réticulo-endothélial irrité, très actif et hypertrophié, résultant d'une infestation paludéenne répétée et qui phagocyte ces corpuscules anormaux non parasites ; les résultats apparemment d'une moelle rendue mégaloblastique par une carence de même nature que celle de l'anémie macrocytaire de nutrition non compliquée.

On a suggéré dans les paragraphes précédents que ces maladies qui présentent une dystrophie panhémoïétique commune, caractérisée par une érythropoïèse mégaloblastique et les altérations correspondantes des cellules myéloïdes et des plaquettes, sont des entités cliniques distinctes.

On peut postuler que ces anémies de dysfonctionnement hémoïétique résultent probablement de la rupture d'un système enzymatique intracellulaire dans lequel le facteur hépatique joue probablement un grand rôle.

Depuis la parution de l'article de WILLS, l'isolement de la vitamine B₁₂, étant donnée son activité à des doses extrêmement faibles, quelques microgrammes, est venu renforcé la conception de l'influence des facteurs enzymatiques sur ces anémies.

Dans l'anémie pernicieuse, le principe apparemment fait

défaut. cteur non identifié est absent.

Dans la sprue, l'un ou l'autre ou les deux peuvent manquer.

Le principe hépatique est actif curativement dans l'anémie pernicieuse, mais il ne semble pas être le facteur manquant dans l'anémie macrocytaire de nutrition, car il s'est montré inactif dans cette anémie, chez l'homme et chez le singe, à des doses équivalentes ou plus grandes que celles donnant une réponse maximum dans les cas d'anémie pernicieuse avec le même taux initial de globules que ce facteur appelé facteur de Wills par CASTLE n'est pas le facteur extrinsèque de CASTLE, peut-être supposé de ce fait.

La relation de l'acide folique avec le système enzymatique connu attend encore une solution, mais le fait qu'il a une action remarquable bien que limitée dans les trois affections, aussi bien qu'un effet spectaculaire sur le bien-être du malade et sur la diarrhée quand il y en a, a montré qu'il joue un rôle important dans la correction du métabolisme cellulaire faussé.

L'anémie pernicieuse est probablement due à un défaut héréditaire qui produit une atrophie de la muqueuse gastrique.

Comme conséquence de cette interférence, avec la fonction gastrique, il y a un défaut d'absorption du principe hépatique et probablement un autre facteur neurotrophique : ce qui a pour conséquence le développement d'une anémie macrocytaire de nutrition mégablastique et les altérations caractéristiques du système nerveux.

Une thérapeutique de remplacement, d'une durée indéfinie, est nécessaire, car les altérations de la muqueuse gastrique sont irréversibles.

La cause d'une hémolyse augmentée est inconnue.

L'anémie macrocytaire de nutrition endémique est une déficience alimentaire inconditionnée. La carence d'un facteur autre que le principe hépatique facteur de WILLS, en est très probablement la cause.

C'est sans doute un coenzyme qui coexiste ou est associé avec une protéine de bonne qualité biologique et le complexe vitaminique B2.

Il n'y a pas d'altérations pathologiques caractéristiques excepté celles des organes hémopoïétiques qui ne sont du reste pas spécifiques de cette maladie.

La sprue tropicale est due à un désordre fonctionnel de l'intestin, probablement primitif, un défaut de phosphorylation des acides gras, du glycérol et du glucose.

La diarrhée avec les selles caractéristiques et une anémie macrocytaire sont les traits typiques de cette maladie.

L'anémie macrocytaire peut être due à un défaut dans l'absorption d'un des plus essentiels facteurs hématopoïétiques ou à une absence du facteur intrinsèque de Castle.

La cause de ce dysfonctionnement intestinal est inconnue.

Le traitement comprend un régime très protéique et des extraits de foie.

Les rechutes sont communes.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

1° Nous avons vu que cette maladie a été isolée relativement, récemment par BALFOUR et Mac SWEENAY, aux Indes, en 1927, sous le nom d'anémie pernicieuse de la grossesse et qu'elle est connue actuellement sous le nom d'anémie macrocytaire de nutrition.

2° D'abord signalée aux Indes, puis aux Antilles, son territoire s'étendit bientôt à toutes les parties du monde : Macédoine, Moyen-Orient, Afrique noire, etc...

3° Du fait de son étiologie, les populations indigènes des pays tropicaux sont particulièrement touchées, mais elle ne fait aucune distinction raciale.

Les femmes enceintes y sont particulièrement sensibles.

4° L'étiologie alimentaire paraît évidente. Le régime alimentaire est déséquilibré, manque de lipides et de protéines animales.

La ration pouvant être suffisante du point de vue quantitatif.

5° Les saisons paraissent surtout agir par leur influence sur l'alimentation.

6° Du point de vue clinique :

a) Le début est en général progressif ;

b) *Etat.* — Cette anémie comporte les signes fonctionnels et physiques d'une anémie quelconque.

Le malade est habituellement amaigri, c'est important. Il présente quelquefois des troubles digestifs et de la diarrhée, le plus souvent aqueuse.

Mais nous soulignons que la sécrétion à l'histamine de l'estomac, ainsi que le suc gastrique sont tout à fait normaux.

De la fièvre est signalée dans les cas macédoniens.

Le système nerveux est intact, c'est généralement un bon signe de diagnostic.

La fonction rénale est généralement satisfaisante.

Le foie et la rate ne paraissent augmentés de volume que dans certaines régions grandement impaludées.

La splénomégalie est presque toujours associée alors à une hépatomégalie.

Formule sanguine.

C'est une anémie grave macrocytaire, pour les uns orthochromes, pour les autres hyperchromes, pour beaucoup de formes, dont WILLS, d'une formule absolument indécidable, et de Biermer.

La bilirubinémie est généralement normale, mais elle est augmentée dans les formes hémolytiques, et dans la forme classique,

7° *Evolution.* — Non traitée, évolue vers la mort dans le collapsus. Traitée suffisamment tôt et guérie si le régime alimentaire est corrigé, il n'y a pas de rechutes, ceci est à remarquer.

8° Nous distinguerons comme formes cliniques l'anémie macrocytaire de nutrition chez la femme enceinte, l'anémie macrocytaire de nutrition hémolytique, l'anémie dimorphe.

Les formes à prédominance d'un symptôme œdème, purpura.

9° *L'anatomie pathologique.* — On possède surtout les comptes rendus nécropsiques des cas d'anémie de type hémolytique où il a une augmentation de volume du foie et de la rate, une hypertrophie du système réticulo-endothélial avec dépôts de pigments ferriques.

Dans l'ensemble des cas non hémolytiques, il y a un amaigrissement général et tous les organes sont extrêmement pâles.

10° Le diagnostic différentiel se fait avant tout :

a) Avec l'anémie de Biermer dans l'anémie macrocytaire de nutrition, essentiellement étiologique alimentaire, l'amaigrissement, le teint pâle, la sécrétion gastrique normale, la bilirubinémie normale, l'absence de troubles nerveux, l'évolution si le traitement est bien conduit, le malade ne présente pas de rechutes.

L'inactivité des extraits hépatiques hautement purifiés.

Cependant, actuellement, notons une très grande activité de la vitamine B12 extraite du foie de bœuf.

b) Avec la sprue : de même l'étiologie, le malade atteint de sprue étant habituellement un homme de race blanche bien nourri.

Signes abdominaux dans la sprue : abdomen distendu, météorisme péristaltisme ;

Glossite importante, mais surtout selles typiques très abondantes, bulleuses, graisseuses, malodorantes ;

Perturbation dans l'absorption du glucose.

11° *Le traitement.* — Traitement préventif : régime varié, bien équilibré, donc dépendant des conditions économiques et religieuses.

Traitement curatif : avant tout, trois types de médicaments :

Les extraits hépatiques non purifiés, ce dernier caractère est important ;

La levure autolysée qui doit apporter des vitamines du complexe vitaminique B ;

L'acide folique ;

Et, tout récemment, la vitamine B12 avec son pouvoir antianémique très élevé, nous apporte une nouvelle et précieuse arme.

Le traitement est en général très efficace.

12° *Expérimentation.* — La maladie a pu être reproduite expérimentalement sur le singe soumis à un régime carencé.

13° *Pathogénie.* — Ce serait une carence inconditionnelle.

La carence d'un facteur autre que le principe hépatique de Castle, appelé facteur de Wills, en est probablement la cause ; facteur qui se trouverait à jouer un rôle dans un complexe enzymatique. Dans l'anémie de type hémolytique, le système réticulo-endothélial hypertrophié et activé par le paludisme lyserait les hématies macrocytaires qui sont pour lui des corpuscules anormaux.

Nous voyons qu'il reste de nombreux points à préciser, en particulier, il serait souhaitable de trouver un signe clinique ou une réaction de laboratoire qui permette de distinguer facilement et sans discussion possible, cette anémie de l'anémie de Biermer et celle de la sprue, et tout le vaste champ de la pathogénie de ces trois maladies reste encore à éclairer.

Vu : le Doyen,
LÉON BINET.

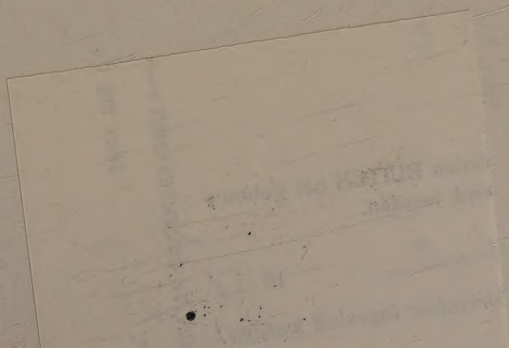
Vu : le Président de la thèse,
LAVIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
JEAN SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- AHMAD. — Macrocytic anaemia. The unknown hemopoietic factor in whole liver and yeast. (*Ind. Med. Gaz.*, 1944, n° 9, Sept.)
- AIENGAR (N. A.), NAIDU (B. R. L.), KRISHNAMURTHY (C. B.) and RANGAUNA (B.). — Observations on anaemia in the Malnad Parts of the Mysore State. (*Ind. Med. Gaz.*, 1947, Aug., v. 82, n° 8, pp. 488-493.)
- BERNARD (J.). — Les maladies du sang. 1948.
- CLARKE (John H. C.). — A case of tropical megalocytic anaemia. (*East African Med. Jl.* 1941, Aug., v. 18, n° 5, pp. 792-795.)
- COWAN. — Folic acid in severe nutritional anaemia. Areport of five cases. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1948, Jan., v. 41, n° 4, pp. 525-535.)
- DAS GUPTA (C. R.) and CHATTERJEA (J. B.). — The role of synthetic folic acid in the treatment of nutritional macrocytic anaemia. (*Ind. Med. Gaz.*, 1948, Oct., v. 81, n° 10, pp. 402-410.)
- FAIRLEY (Hamilton) and BRUMFIELD (R. T.) and FOY and KONDI. — Nutritional macrocytic anaemia in Macedonia. A premilinar report. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, v. 32, pp. 132-173, 1938.
- GIBLIN (W. E.). — Some clinical notes on macrocytic anaemia in New Guinea natives. (*Med. Jl. Australia*, 1944, Jan. 25, v. 1, n° 5, pp. 89-90.)
- GIGLIOLI (G.). — Megalocytic anaemia of east indians in british Guyana. (*Report of surgeon general of british Guyana of the year*, 1934, Appendix II B.)
- GIRWOOD (R. H.). — Anaemia and marasmus in indian troops on active service. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1948, July, v. 42, n° 1, pp. 65-82.)
- GOODALL (J. W.), GOODALL (Hilda) and BANERJEE. — Folic acid in nutritional (*Lancet*, 1948, Jan. 3, pp. 20-21.)
- HOLMES (E. C.). — Observations on oedema occuring during the course of macrocytic anaemia. (*Brit. Med. Jl.*, 1945, Oct. 27, pp. 561-564.)
- KEMP (T. A.). — Liver and folic acid in the treatment of nutritional macrocytic anaemia. A comparison of results. (*Lancet*, 1947, Sept. 6, pp. 350-353.)
- MOORE (C. V.), VILTER (R.), MINNICH (V.) and SPIES (T. D.). — Nutritional macrocytic anaemia in patients with pellagra or deficiency of the vitamin B complex. (*Jl. Lab. and Clin. Med.*, 1944, Dec., v. 25, n° 12, pp. 1226-1255.)
- NAPIER (L.), EVERARD and EDWARDS (M. I. Weal). — Anaemia in pregnancy in Calcutta. An analysis of haematological and other data from 529 pregnant women. (*Ind. Med. Res. Memoirs supplementary series to Indian Jl. Med. Res.*, 1941, Dec. mem., n° 33, pp. 124-135.)
- NAPIER (L.), EVERARD and DAS GUPTA. — Anahaemin in tropical macrocytic anaemia. (*Ind. Med. Gaz.*, 1938, Jul., pp. 385-390.)
- NAPIER (L.), EVERARD. — Tropical macrocytic anaemia. (*Lancet*, 1936, Sept. 19, pp. 668-679.)
- PATEL (J. C.). — Crude and refined liver extract in nutritional macrocytic anaemia. (*Ind. Med. Gaz.*, 1946, Nov., n° 11.)
- PATEL (J. C.). — Crystalline antipernicious anaemia factor. Treatment of two cases of a tropical macrocytic anaemia. (*Brit. Med. Jl.*, 27 Nov. 1948 ; *Ind. Med. Gaz.* 81.)
- RUSSEL (Béatrice A. S.). — Macrocytic anaemia in Pregnant Women on the Gold Coast. (*Lancet*, 1941, Dec. 27, pp. 792-795.)
- SEELING (S. F.). — Megalocytic anaemia as a sequel to malaria. (*Lancet*, 1944, Apr. 15, pp. 498-499.)
- SINGH (B.). — Nutritional macrocytic anaemia amongst vegetarians in forward areas in the middle east campaign. (*Ind. Med. Gaz.*, 1944.)

- SPIES (T. D.), GARCIA LOPEZ (G.), STONE (R. E.), MILANES (F.), TOCA (R. L.) and ARAMBURU. — Treatment of Nutritional Macrocytic anaemia With synthetic Folic Acid. (*Lancet*, 1948, Feb. 14, pp. 239-241.)
- SPIES (T. D.). — Thymine, Folic acid, and vitamin B12 in nutritional macrocytic anaemia. Tropical sprue and pernicious anaemia. (*Lancet*, 2 Oct. 1948.)
- SPIES (T. D.), VILTER (C. F.), CLINE (J. N.), FROMMEYER. — The substitution of thymine for folic acid in the treatment of Macrocytic anaemia in relapse. (*Southern Med. J.*, 1946, Mar. V. 39, n° 3, pp. 269-270.)
- TAYLOR (Geoffrey F.) and MANCHANDA (S. S.). — Report on twenty four Cases of tropical macrocytic anaemia in Punjab Ind. (*Med. Gaz.*, 1940, Jun., Vol. 75, pp. 321-324.)
- TROWELL (H. C.). — Liver extract in treatment of tropical macrocytic anaemia. (*Lancet*, 1941, Sept. 13, pp. 303-304.)
- Dimorphic anaemia. Deficiency of iron associated with nutritional macrocytic anaemia. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1943, July, v. 37, n° 1, pp. 19-40.)
 - The Case for the Recognition of dimorphic anaemia as a common deficiency anaemia. (*East Afr. Med. J. L.*, 1942, Dec., v. 19, n° 9, pp. 268-274.)
 - Deficiency anaemia of Malnutrition. (*Lancet*, 1943, Jan. 9, pp. 43-46.)
 - The Morphology of the Blood in dimorphic anaemia. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1942, Nov. 30, v. 36, n° 3, pp. 151-176.)
 - Tropical. Macrocytic anaemia and Nutritional Macrocytic anaemia. (*South African J. Med. Sci.*, 1947, Jan., v. 12, n° 1, pp. 21-31.)
- VILTER (C. F.), SPIES (T. D.), KOCH, MARY (B.). — Further Studies on Folic acid in the treatment of macrocytic anaemia. (*Southern Med. J.*, 1945, Dec., v. 38, n° 12.)
- WILLS and MELITA. — *M. M. Indian J. M. Research*, 17- 777, 1930.
- WILLS (Lucy). — New factor in the production and cure of certain Macrocytic anaemia (*Lancet*, 1937, Feb. 6, pp. 311-314.)
- Pernicious anaemia. Nutritional Macrocytic anaemia and tropical Sprue. Discussion. (*Blood*, vol. 3, n° 1, Jan. 1948, pp. 36-56.)
-



Imprimerie André Tournon et Cie,
20, rue Delambre, Paris (14^e).
